

**Der Einfluß einer Formeldiät mit
unterschiedlichem Linolsäuregehalt
auf die Konzentration von Cholesterin und Triglyceriden
im Serum des Menschen**

Hans Ritter

1976



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554614_0052

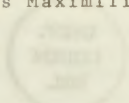
DISSERTATIONS- UND FOTODRUCK FRANK oHG
8 München 2, Gabelsbergerstraße 15, Tel. 2 8 0 9 0 9 0

Aus der medizinischen Poliklinik
der Universität München
Direktor: Prof.Dr.med.N.Zöllner

Der Einfluß einer Formeldiät mit unterschiedlichem
Linolsäuregehalt auf die Konzentration von Cholesterin
und Triglyceriden im Serum des Menschen

Inaugural - Dissertation

Zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwigs Maximilians Universität zu München



vorgelegt von
Hans Ritter
aus
München
1976



Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität München

Berichterstatter: PD.Dr.G.Wolfram

Mitberichterstatter: Prof.Dr.N.Zöllner

Dekan: Prof.Dr.W.Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 6.8.76

Gliederung

A) <u>EINLEITUNG</u>	S.1
B) <u>METHODIK</u>	3
I) Versuchspersonen	3
II) Versuchsablauf	4
a) einzelne Versuchsabschnitte	4
Tab. 1) Zusammensetzung der Ernährung in den einzelnen Versuchsabschnitten	5
Diagr. 1) Prozentuale Zusammensetzung der LFD	6
Tab. 2) Bestandteile der LFD (Formeldiät München)	7
Tab. 3) Bestandteile der LFD (Formeldiät I)	8
Tab. 4) Bestandteile der LFD (Formeldiät II)	9
b) Zusatznahrung/Getränke	10
c) Verlaufskontrollen	10
d) Durchgeführte Untersuchungen	10
III) Die Bestimmung der Blutlipidspiegel	11
a) Sperry-Extrakt	11
b) Cholesterinbestimmung	12
c) Triglyceridbestimmung	12
C) <u>ERGEBNISSE</u>	
I) Diagramme	
Diagr. 2) Serumcholesterin und Körpergewicht	15
Diagr. 3) Triglyceride und Körpergewicht	16
Diagr. 4) Triglycerid/Cholesterin-Quotient	17
Diagr. 5) Triglycerid/Cholesterin-Quotient	17
II) Die einzelnen Versuchsabschnitte	18
a) Normalkost München 1 (NKM ₁)	
b) Formeldiät München (FM) ₁	
c) Formeldiät I (F I)	
d) Formeldiät II (F II)	
e) Normalkost München 2 (NKM ₂)	
f) Kontrollen	
III) Tabellen	24
Tab. 5) Durchschnittliche tägliche Nahrungsaufnahme und Gewicht	
Tab. 6) Ergebnisse A) Blutlipide: NKM ₁ -Periode	
Tab. 7) Ergebnisse Blutlipide: FM ₁ -Periode	
Tab. 8) Ergebnisse Blutlipide: F I -Periode	
Tab. 9) Ergebnisse Blutlipide: F II-Periode	
Tab.10) Ergebnisse Blutlipide: NKM ₂ -Periode	
Tab.11) Ergebnisse Blutlipide: Nachkontrollen	
Tab.12) Ergebnisse B) Übrige Parameter: VP _R	
Tab.13) Ergebnisse Übrige Parameter: VP _W	

D) <u>DISKUSSION</u>	S. 32
I) Unspezifische Effekte der LFD	
II) Spezifische Effekte der LFD	33
a) allgemeine Linolsäurewirkungen	
b) Linolsäurewirkung in F I (Konstante KH)	
c) Linolsäurewirkung in F II (Konstante GFS)	
E) <u>ZUSAMMENFASSUNG</u>	36
F) <u>LITERATURVERZEICHNIS</u>	39
G) <u>LEBENS LAUF</u>	

A) Einleitung

Arteriosklerose mit ihren vielfältigen Komplikationen ist zu einem führenden Krankheitsbild der Industrieländer geworden. Im Mittelpunkt des medizinischen Interesses stehen die koronaren Herzkrankheiten (KHK) als Folgeerscheinungen der Koronarsklerose, die in den USA z.B. mit 31% der Todesfälle (1967) die häufigste Todesursache war.

Die WHO spricht von der größten Epidemie, mit der die Menschheit je konfrontiert wurde (4) (19 S. 80). Alle Studien, insbesondere die Framingham-Study, ergaben die Notwendigkeit der Bekämpfung dieses Krankheitskomplexes bereits in der vorklinischen Phase mit ganz besonderer Eindringlichkeit, da "die ersten Symptome allzuoft bereits die letzten sind". Es geht also um die Beseitigung der Risikofaktoren, deren wichtigste Hypercholesterinämie, Hypertonie, Adipositas, Rauchen und Stress darstellen.

Besonders gefährdet sind Personen mit mehreren Risikofaktoren. Es wurden folgende Zusammenhänge festgestellt: Im Vergleich zu "Normalen" (Serum-Cholesterin 200 ± 35 mg%) bedingt erhöhtes Cholesterin (über 260 mg%) ein doppeltes, zusätzlicher Hochdruck ein 3,8-faches Risiko an KHK zu erkranken. Kommen noch Übergewicht und starkes Rauchen hinzu, steigt das KHK-Risiko auf das 4,9-fache an. (3, S. 19)

Diese Arbeit beschäftigt sich mit den Möglichkeiten durch Diät den RF "erhöhtes Cholesterin" zu beseitigen. Es ist zu berücksichtigen, daß nur das Cholesterin der Beta-Lipoprotein-Fraktion diätabhängig ist. Durch Nahrungsfaktoren verursachte Schwankungen des Cholesterinspiegels erreichen nach zwei bis drei Wochen ein neues, konstantes Niveau. (2) (23 S. 41) (11). Jede Überkalorische Ernährung führt zum Ansteigen des Cholesterins, wobei den tierischen Fetten, die vorwiegend gesättigte Fettsäuren (GFS) enthalten, die größte Bedeutung zukommt. Den stärksten Anstieg des Cholesterinspiegels bewirkt die Palmitinsäure ($C_{16:0}$). Dagegen ist die Wirkung des Nahrungscholesterins gering. Nach der Formel von Keys und Fetcher steigt der Serumcholesterinspiegel nur um den Betrag der Quadratwurzel der zugeführten Menge Cholesterin, bezogen auf 1000 Kalorien* (b.w.)

$$\Delta \text{ Serumcholesterin} = F \cdot \Delta \sqrt{\frac{1000}{E} \cdot \text{Nahrungscholesterin}}$$

E = Kalorienmenge/Tag

F = Wirkungsfaktor des Cholesterins (1,5)

Umgekehrt wirken mehrfach ungesättigte Fettsäuren, auch Polyenfettsäuren (PFS) genannt, gegensinnig, sie senken den Spiegel von Cholesterin und Triglyceriden (TG) im Serum. Die stärkste Wirkung kommt hierbei der Linolsäure ($C_{18:2}$) zu, die mit der Arachidonsäure ($C_{20:4}$) zu den essentiellen Fettsäuren gehört. Inwieweit diese lipid-senkende Wirkung der Linolsäure in ihrer Eigenschaft als Vorstufe der Prostaglandine liegt, ist noch nicht eindeutig geklärt und kann hier nicht weiter berücksichtigt werden.

Das Verhältnis von Polyenfettsäuren zu gesättigten FS in einem Nahrungsfett wird als P/S-Quotient bezeichnet, wobei "S" für saturated (= gesättigt) steht. Zwei Gramm PFS sollen die Wirkung von einem Gramm GFS aufheben. Neuere Arbeiten zweifeln diese feste 2:1-Relation an (6). Nach Vergroesen/Boer (1) liegt die optimale Wirkung bei einer Zufuhr von 50 g Linolsäure pro Tag. Fest steht, daß es möglich ist, durch Veränderung des P/S-Quotienten auf den Serumcholesterinspiegel Einfluß zu nehmen, und daß die Linolsäure hier die entscheidende Rolle spielt.

Der im folgenden beschriebene Versuch stützt sich auf die Ergebnisse der Diätversuche von Boer/Vergroesen (1), die als geschlossenes Kollektiv die Insassen eines niederländischen Trappistenklosters zur Verfügung hatten. Diesem Vorteil einer großen Zahl von Versuchspersonen steht das Fehlen überprüfbarer Einzelergebnisse nachteilig gegenüber. Unser Versuch soll nun exakt den individuellen Verlauf, die Nebenwirkungen und die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse im Einzelfall kontrollieren. Lückenlose Überwachung und genaueste Diäteinhaltung, eines der Hauptprobleme der diätetischen Versuche beim Menschen, wird durch die Autoren gewährleistet, die selbst als VP dienten.

B) METHODIK

I) a) Versuchspersonen

Zwei Versuchspersonen, die vor, während und nach dem Versuch gesund waren, wurden über insgesamt 105 Tage kontinuierlich beobachtet. Beide VP sind Nichtraucher. Während des Versuchs wurden die normalen Lebensgewohnheiten beibehalten (Besuch von Vorlesungen, Wochensport, wie z.B. Bergsteigen). Die VP standen unter keinerlei Langzeitmedikation, VP_W keine Ovulationshemmer. VP_R nahm in der Mitte der FM-Periode 8 Tage lang Nystatin (Moralin^R), VP_W behandelte eine leichte Angina tonsillaris 10 Tage lang mit Siogeno^R-Pastillen (Chlorquinaldol).

VP_W, weiblich, 23 Jahre, Gewicht vor Versuch:⁺ 57,4 kg

Gewicht nach Versuch:⁺ 57,4 kg

Größe: 160 cm

VP_R, männlich, 26 Jahre, Gewicht vor Versuch:⁺ 71,5 kg

Gewicht nach Versuch:⁺ 72,1 kg

Größe: 184 cm

⁺Gewicht vor Versuch: Durchschnittsgewicht der Vorbereitungsphase NKM₁.
Gewicht nach Versuch: Letzter Tag NKM₁.

b) LFD-Technik⁺:

Das Problem der Variationsbreite und ungenauen Dosierungsmöglichkeit der Bestandteile von Feststoffnahrung wird durch die ausschließliche Zufuhr von Flüssignahrung gelöst. Aus exakt analysierten Reinstoffen wird eine flüssige Diät hergestellt, die in Zusammensetzung, Menge, Kaloriengehalt genau definiert, genau dosierbar und jederzeit reproduzierbar ist.

⁺LFD = Liquid formula diet = Flüssige Formeldiät

II) Versuchsablauf

a) Versuchsabschnitte

Der Versuch bestand aus fünf aufeinanderfolgenden Versuchsabschnitten von je 21 Tagen Dauer, anschließend zwei Nachkontrollen K_1 und K_2 .

Erste Phase: NKM_1 = "Normalkost München"

In dieser einleitenden Phase konnten sich die VP wie gewohnt ernähren, und sollten lediglich besonders einseitige Ernährungsformen vermeiden (z.B. Obsttage o.ä.). Auch Alkohol war mengenmäßig limitiert (1 Liter Bier, 1/2 Liter Wein pro Tag, keine hochprozentigen Alkoholika). Die Nahrungsaufnahme wurde genau protokolliert und diente der Feststellung des individuellen Ernährungstyps (P/S-Quotient und Verhältnis der KH/Fett/Eiweiß-Kalorien), sowie der durchschnittlichen Tageskalorienmenge.

Zweite Phase: FM = "Formeldiät München"

Die in der NKM-Phase ermittelte "Normalnahrung" jeder VF wurde jetzt durch Flüssignahrung ersetzt, die in der Zusammensetzung genau der durchschnittlichen Normalkost entsprach. An Energie sollte ebenfalls die tägliche Durchschnittsmenge aufgenommen werden, um Gewichtskonstanz während des Versuchs zu erreichen.

Dritte Phase: F I = "Formeldiät I"

Bei konstanter KH-Zufuhr wurde die 50 % PFS entsprechende Menge GFS durch PFS ersetzt.

Vierte Phase: F II = "Formeldiät II"

Konstante Zufuhr von GFS. KH durch mehrfach ungesättigte Fette ersetzt. Exzessiv hohe Fettzufuhr (70 Kal %).

Fünfte Phase: NKM_2 = "Normalkost München"

Wieder wurde genau die in der NKM_1 -Phase ermittelte Normalkost zugeführt, um den Rückgang auf die Ausgangswerte zu beobachten.

Nachkontrollen: K_1 : 7 Wochen(W), 8 Wochen(R) nach Ende NKM_2

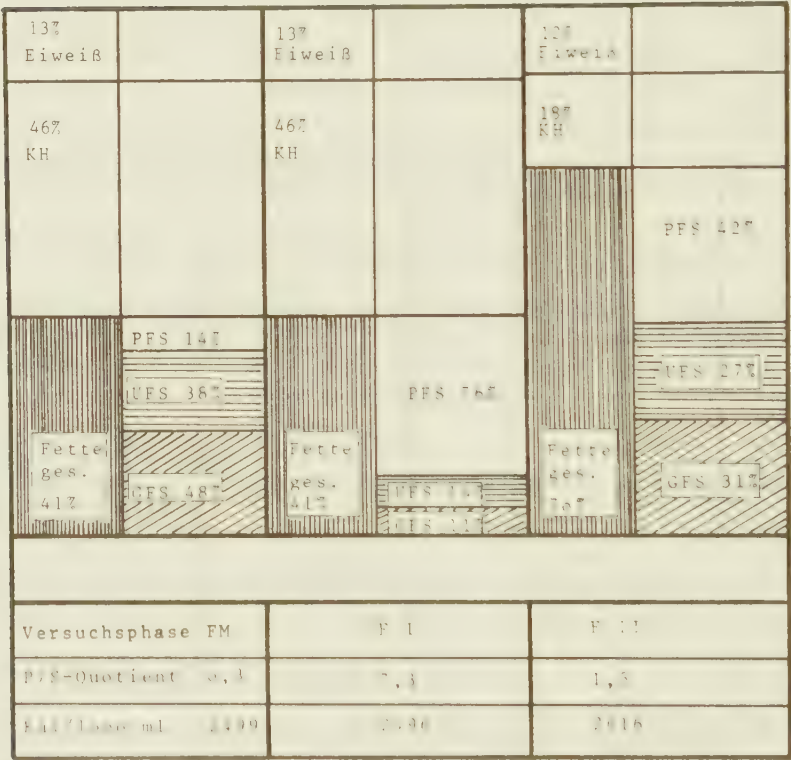
K_2 : 7 Monate nach Ende NKM_2 (R,W)

Einzelheiten siehe folgende Tabellen: Tab. 1-4

Tabelle 1, Zusammensetzung der Ernährung der VP in den einzelnen Versuchsabschnitten (Kalorienprozent)

	NKM ₁		FM	F I	F II	NKM ₂	
	R	W	R, W	R, W	R, W	R	W
KH (Kal%)	39,84	49,6	46	46	18	39,84	44,3
Fett (Kal%)	46,03	40,1	41	41	70	46,03	44,5
Prot. (Kal%)	14,14	10,3	13	13	12	14,14	11,43
P/S- Quot.	0,24	0,28	0,3	7,3	1,5	0,24	0,5

Diagramm 1, Zusammensetzung der LFD in Prozent der zugeführten Kalorien(KalZ)



PFS= Polyenfettsäuren(Linolsäure:C₁₇H₃₁COOH/:2)
 UFS= Einfach ungesättigte Fettsäuren(Ölsäure C₁₇H₃₃COOH/:1)
 GFS= Gesättigte Fette
 KH = Kohlenhydrate
 (Als Kohlenhydrat fand Maltodextrin 19(Maizena) Verwendung.
 Es handelt sich um ein Glukose-Polymerisat:MG 1050)

Tabelle 2

Bestandteile von 1000 ml LFD

Versuchsphase:Formeldiät München FM

<u>Nährstoff</u>	g	Kal	Eiweiß (g)	KH (g)	Fett (g)	GFS (g)	UFS (g)	PFS (g)	Chol (mg)	Na (mg)	K (mg)	Ca (mg)
Magermilch- pulver	225	832	78,7	117	2,2	1,54	0,44	0,02		1260	3600	2925
Butter	65	504,8	0,52	0,2	54,27	37,73	10,78	0,49	182	2,6	10,4	8,5
Oliveneöl	39	361,4			38,86	6,65	24,2	4,2				
Safloröl	13	120,8			13	1,08	1,68	9,24				
Glukosin	170	680		164,9						214,2	3,4	4,3
NaCl	2									786,7	0,2	
H ₂ O (ml)	500									1,1	0,5	40,8
Chol (mg)	350								350			
Gesamt	1014	2499	79,22	282,1	108,33	47	37,1	13,95	532			
			13%	46%	41%							

Tabelle 3

Bestandteile von 1000 ml LFD

Versuchsphase: Formeldiät 1: F 1

Nährstoff	g	NaCl	Stärke	FE (g)	Fett (g)	GFS (g)	UES (g)	PFS (g)	Chol (mg)	Na (mg)	K (mg)	Ca (mg)
Stärkepulver	215	552	78,7	117	2,2	1,54	0,44	0,02		12600	3600	925
Öl												
Öl												
Salzöl	106	983,7			106	8,55	13,3	73,15				
Glukosin	170	680		164,9						214,2	3,5	9,3
NaCl	2									786,7	0,2	
H ₂ O (ml)	500									1,1	0,5	90,8
Chol (mg)	550								550			
Gesamt	1003,5	2495,7	78,7	281,9	168,2	10,09	13,74	73,17	550	2262	3604,1	1070,1
			13%	46%	41%							

Tabelle 4

Bestandteile von 1000 ml LFD

Versuchsphase:Formeldiät II (FII)

Nährstoff	g	Kal	Eiweiß (g)	KH (g)	Fett (g)	GFS (g)	UFS (g)	PFS (g)	Chol (mg)	Na (mg)	K (mg)	Ca (mg)
Magermilch- pulver	225	832	78,7	117	2,2	1,54	0,44	0,02		1260	3600	2925
Butter	65	504,8	0,52	0,2	54,27	37,73	10,78	0,49	182	2,6	10,4	8,5
Olivöl	39	361,4			38,86	6,65	24,15	4,2				
Safloröl	99	918,5			99	8,01	12,46	68,53				
Glukosin												
NaCl	2								786,7	0,2		
H ₂ O(ml)	500									1,1	0,5	40,8
Chol(mg)	360								360			
Gesamt	930,3	2616	79,22	117,2	194,33	53,93	47,83	73,24	542	2050,4	3611,1	2974,3
			12%	18%	70%							

b) Zusatznahrung, Getränke

Grundsätzlich war keine Zusatznahrung erlaubt, die benötigten Kalorien wurden ausschließlich durch LFD zugeführt.

Lediglich zur Geruchmacksaufbesserung durfte die Flüssignahrung mit Vanillearoma (Vanillinstäbchen, kein Zucker!) oder Zitronensäure (Ac. Citricum) ersetzt werden.

Kleine Mengen von Kaugummi oder Gelatine-Kaugasse (Fruchtgummi) war erlaubt.

Der benötigte Vitaminsbedarf wurde durch ein Multivitamin-Präparat gedeckt (1 Kapsel SUPRADYN) täglich).

Kalorienfreie Getränke, wie Ungesüßter Tee, Kaffee sowie (Selters)-Wasser waren mengenmäßig nicht beschränkt.

c) Verlaufskontrollen/Durchführung

Zweimal wöchentlich, dienstags und freitags, erfolgte zwischen 8 und 10 Uhr Blutabnahme an nüchternen, sitzenden VP mittels Punktion der Vena basilaris. Der Abstand zur letzten Nahrungsaufnahme betrug zwischen 10 und 12 Stunden, wodurch Einflüsse postprandialer Schwankungen sicher ausgeschlossen waren.

Das Gewicht der VP wurde täglich auf derselben (Salken)-Waage festgestellt und protokolliert, anschließend wurde die täglich frisch zubereitete Formaldiät in Empfang genommen. Die Diät wurde während des ganzen Versuches von derselben, erfahrenen Mithessistentin aus denselben Chargen der Reinstoffe hergestellt, so daß eine optimale Konstanz der Zusammensetzung gewährleistet war.

Montag auf Dienstag sowie Donnerstag auf Freitag wurde über 24 Stunden Urin gesammelt und eingefroren.

Das Serum wurde jeweils sofort nach Blutentnahme azentrifugiert und zur Triglycerid- und Cholesterinbestimmung in Form des Sperry-Extraktes aufbereitet (s.u.), der Rest wurde eingefroren.

Beide VP führten ein Protokollheft, in dem die täglich zugeführte Menge der LFD, etwaige Unverträglichkeiten, die Ergebnisse der Laboruntersuchungen usw. festgehalten wurden.

d) Durchgeführte Untersuchungen

Folgende Parameter wurden überwacht:

Blut: Cholesterin, Triglyceride im Serum

Serumproteine (Papierelektrophorese)

Bilirubin, Transaminasen (GOT, GPT), Alkalische Phosphatase

Prothrombinzeit (Quick-Wert), Fibrinogen

Hb, Leukozyten

Elektrolyte (Natrium, Kalium, Calcium)

Harnstoff-N, Kreatinin, Harnsäure

Urin: Protein, Urobilinogen, Zucker, Elektrolyte (Natrium, Kalium, Kalzium)

Spezifisches Gewicht, pH

Harnstoff, Harnsäure

Allgemeinzustand: Körpergewicht, Wohlbefinden, psych. Alterationen

III) Die Bestimmung der Blutlipide

(nach Zöllner/Eberhagen: Lipoide des Blutes, S.284 ff)

a) Extrakt nach Folch-Sperry

Etwa 20 ml Blut werden nach Gerinnung zentrifugiert bei 4000 UPM, 5 min. Das vorsichtig abgesaugte, erythrozytenfreie Serum dient zur Herstellung des Ausgangsextraktes: Sperry-Extrakt: Lösung der Lipide in unpolaren Lösungsmitteln, Eiweißfällung, Filtrat, Zwei-Phasen-Trennung. Der Sperry-Extrakt dient zur Bestimmung des Cholesterins wie der Triglyceride.

b) Bestimmung des Cholesterin

Bestimmt wird das Gesamtcholesterin nach der im folgenden beschriebenen Reaktion nach Zak, die auf der Lifschützchen Nachweisreaktion beruht. Die Reaktion ist unspezifisch, doch wird die Analyse dadurch nicht beeinträchtigt, da keine anderen Sterine oder Steroide in vergleichbaren Konzentrationen vorkommen. Andere organische Beimengungen, die unspezifische Bräunungen ergeben, lassen sich durch Digitoninfällung beseitigen. Da es hier nicht um Absolutwerte, sondern um Veränderungen im Verhältnis zum Ausgangswert ging, konnte die Digitoninfällung unterlassen werden, und die in der klinischen Routine übliche Methode angewendet werden:

Durch Abdampfen des Lösungsmittels wird das Cholesterin im Reagenzglas als kleines Tröpfchen dargestellt. Letzte Lösungs- mittelreste werden durch Aufblasen mit Stickstoff entfernt. Um Oxidation des Cholesterins zu verhindern wird es sofort in 3 ml Eisessig gelöst und mit dem Farbreagens versetzt. Als Farbreagens wird mit Fe-Cl-III versetzte konzentrierte H_2SO_4 verwendet. Es entsteht eine typische karmesinrote Färbung, deren Extinktion photometrisch bestimmt wird (Eppendorf Photometer). Die extinktionen lagen zwischen 240 und 260 nm. Es wurden jeweils Doppelproben bestimmt, die nur verwendet wurden, wenn sie um weniger als 10 Skt.⁴⁾ differierten. Andernfalls wurden neue Proben hergestellt. Zur Berechnung dient der Mittelwert jeweils zweier Probenextinktionen dividiert durch den MW der Extinktionen zweier Standardproben. Dieses Verhältnis ergibt unter Berücksichtigung der Menge des verwendeten Serums und Sperry-Extraktes (genauer der unteren Phase) die Cholesterin-Konzentration, die in Milligramm pro Milliliter (mg%) angegeben wird.

Gemessen wird gegen eine Leerprobe (Eisessig und H_2SO_4) bei 546 nm mit Ein-Zentimeter-Küvette, Photozelle 90 8, großer Blende, Empfindlichkeit 4, Eppendorf Photometer.

c) Bestimmung der Triglyceride

Methode von Eggstein in Modifikation nach Zöllner

Diese Methode ermöglicht eine "Pauschalbestimmung der Neutralfette" durch Berechnung aus den Extinktionen einer enzymatischen Glycerinbestimmung. Auch hier wird vom Sperry-Extrakt ausgegangen, als Reagenzien für die enzymatischen Reaktionen wird "Boehringer Biochemica Testkombination: Neutralfett" verwendet:

Nach Verdampfen des eingesetzten Sperry-Extraktes und Abblasen letzter Lösungsmittelreste durch N_2 wird ein alkalisches Hydrolysat zur Verseifung der Triglyceride mittels Zugabe äthanolischer KOH, Inkubation in 70° heißem Wasserbad hergestellt. Zur völligen Reinigung wird das anschließend mit $MgSO_4$ versetzte Hydrolysat zentrifugiert und der klare Überstand von dem schwer löslichen Sediment abgeschüttet.

⁴⁾ Skt. = Skalenteile

Dieser Überstand, der nun das Glycerin enthält, dient als Ausgangslösung für eine sehr genaue und sehr spezifische enzymatische Bestimmungsreaktion. Die Oxidation von NADH_2 ist über die unten aufgezeigten Reaktionen mit dem Glycerin im Verhältnis 1:1 gekoppelt. Jedem Mol Glycerin entspricht ein Mol oxidiertes NADH_2 . Gemessen wird bei 340, 334 und 366 nm. Bei dieser Wellenlänge zeigt das entstehende NAD^+ keine Absorption. Die Abnahme der Extinktion, die der verminderten NADH_2 -Konzentration entspricht, und damit der Glycerinmenge, wird gemessen.

Reaktionsschema

- 1) $\text{ATP} + \text{Glycerin} \xrightleftharpoons{\text{GK}^+} \text{ADP} + \text{Glycerinphosphat} / \text{: Startreaktion}$
- 2) $\text{ADP} + \text{PEP}^{+++} \xrightleftharpoons{\text{PK}^{++}} \text{ATP} + \text{Pyruvat}$
- 3) $\text{Pyruvat} + \text{NADH}_2 \xrightleftharpoons{\text{LDH}} \text{Lactat} + \text{NAD}^+ / \text{: Indikatorreaktion}$

Reaktion (1) ist die Startreaktion, deshalb werden zuerst alle Bestandteile der gekoppelten Reaktionen mit Ausnahme der GK zusammengegeben. Diese Lösung ergibt die Ausgangsextinktion E_1 . Durch Zugabe von GK wird dann die Reaktionskette gestartet und der Abfall der Extinktion nach Reaktionsende (etwa 10 min.) gemessen: E_2 .

Von der so erhaltenen Extinktionsdifferenz E ist noch die Extinktionsdifferenz der Leerwerte (genauer: der MW zweier mitgezogener Leerproben) abzuziehen, die ein Maß für unspezifische NADH_2 -Oxidation ist.

Die Endextinktion als Ausgangswert für die Berechnung ergibt sich also nach folgender Gleichung:

$$(I) \quad E = E_1 - E_2 - \text{Diff}_{\text{LW}}$$

+) GK = Glycerokinase ++) PK = Pyruvatkinase
+++) PEP = Phosphoenolpyruvat

Unter Berücksichtigung von Korrekturfaktoren je nach verwendeten Volumina und Wellenlängen ergibt sich schließlich die TG-Konzentration in Milligramm pro Milliliter Serum nach

$$(II) \quad TG \text{ (mg\%)} = E \cdot Vol_{Uph.Sperry} \cdot \text{Faktor}$$

Diagramm 2, SERUMCHOLESTERIN(mg/100ml)

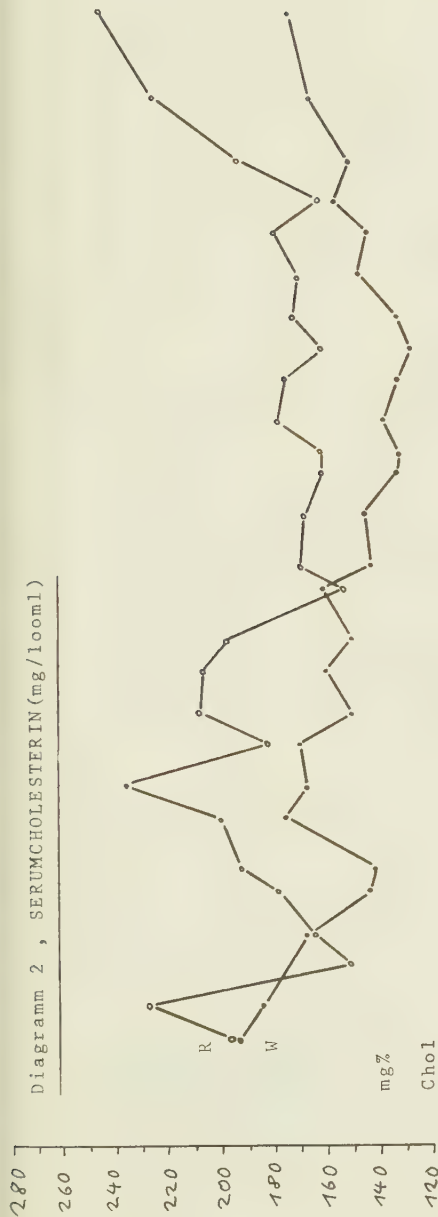
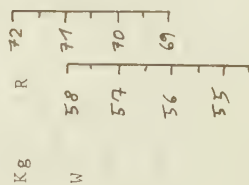
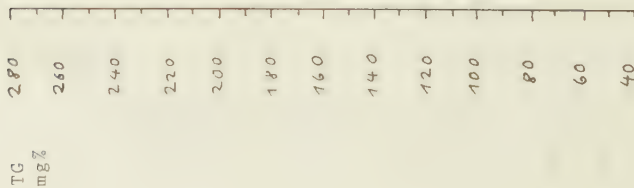


Diagramm 3

TRIGLYCERIDE (mg/100 ml)



Körpergewicht (kg)



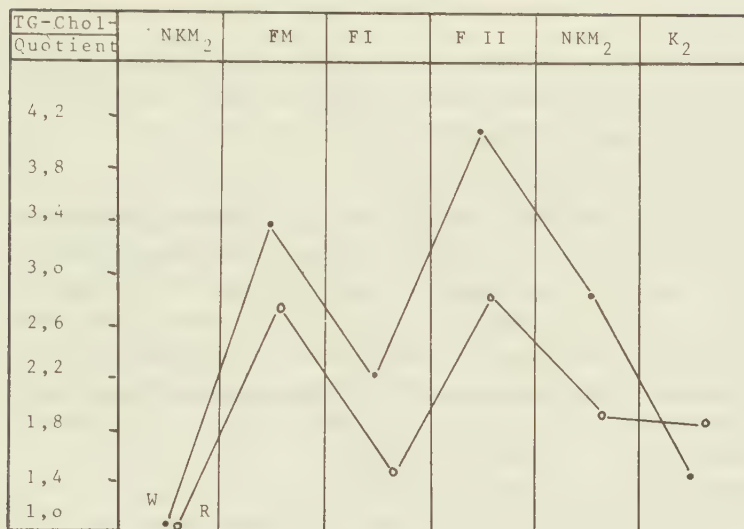


Diagramm 4 , Triglycerid/Cholesterin-Quotient

TG/Chol-Quotient errechnet aus den letzten Werten jeder Versuchsphase, angegeben in Prozent der NKM-Werte:

Nur in FI (Konstante KH) lassen sich die TG in vergleichbarem Maß wie das Chol senken. Deutlich wird die Erhöhung der TG im Lauf der LFD-Zufuhr, und das Spontanabsinken in NKM und K₂ im Verhältnis zum Cholesterin

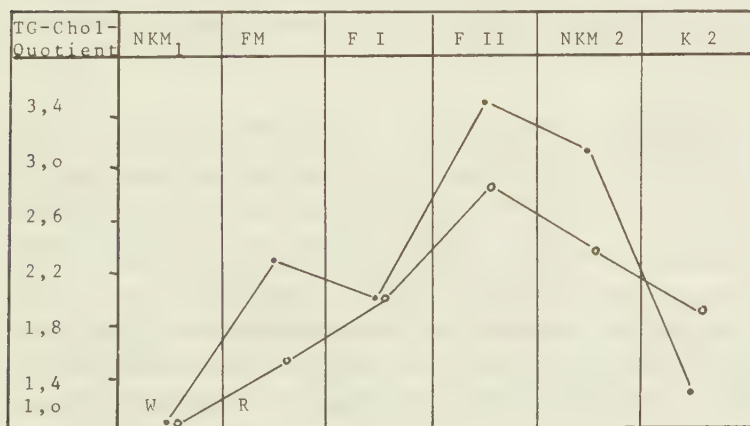


Diagramm 5, Triglycerid-Cholesterin-Quotient, errechnet aus den Durchschnittswerten jeder Versuchsphase in Prozent der NKM-Werte (aus graphischen Gründen wurden die Kurven auf der Zeitachse geringfügig verschoben)

C) ERGEBNISSE

I) Diagramme(s.o)

II) Die einzelnen Versuchsabschnitte

a) Normalkost München NKM

Während der NKM-Periode nahmen die VP ihre bisherige gewohnte Ernährung zu sich, die täglich genau protokolliert wurde. Einseitige Ernährungsformen wurden jedoch vermieden, Alkohol war limitiert (1/2 Liter Wein, 1 Liger Bier pro Tag, kein hochprozentiger Alkohol). Beide VP waren gesund, nahmen keine Medikamente. Diese Versuchsvorbereitungsphase diente der Bestimmung des individuellen Ernährungstyps (KH-, Protein-, oder Fett-Typ) sowie des P/S-Quotienten (Verhältnis der PFS zu GFS).

Einzelheiten siehe Tabellen (1 und 5).

b) Formeldiät München FM

Beide VP wurden mit LFD ernährt, die der gewohnten Nahrungszusammensetzung entsprach. Die aus der Nahrungsanamnese bekannten Unterschiede in der Nahrungszusammensetzung der VP wurden mit einer LFD, die ziemlich genau den Mittelwerten der Nahrungszusammensetzung beider VP entsprach, auf einen gemeinsamen Nenner gebracht. Die Forderung nach einer für beide VP identischen LFD und die Vermeidung größerer Umstellung in der Nahrungszusammensetzung beim Übergang auf LFD konnte somit erfüllt werden:

LFD FM-Periode : Protein 13%; Fett 41%; KH 46%; P/S-Quot. 0,3;

Die Fettzufuhr war bei VP_R GFS: 43,5 g PFS: 12,75 g UFS: 34,5 g tgl.
 VP_W GFS: 34,9 g PFS: 11,7 g UFS: 28,2 g tgl.

Die gewohnte Kalorienmenge der NKM_1 -Periode konnte jedoch nicht beibehalten werden, da die Umstellung auf die ausschließliche Flüssignahrung anfangs Völlegefühl und Appetitlosigkeit hervorrief. Bei beiden VP ergab sich deshalb ein Gewichtsabfall von rund 2 % entsprechend 1,5 kg (VP_R) und 1,2 kg (VP_W) als Durchschnittswert.

Die durchschnittliche Cholesterin-Aufnahme lag jetzt weit unter der Cholesterin-Zufuhr während der NKM₁-Periode, dennoch stieg das Serumcholesterin wie auch die Triglyceride.

Weitergehende Nebenwirkungen wurden nicht beobachtet, und nach den ersten vier Tagen ging die ausschließliche Ernährung mit LFD reibungslos vonstatten.

(Einzelheiten Tabellen 1) 2) 5) 7) 12) 13)

c) Formeldiät I FI

Versuch mit konstanter KH-Zufuhr. Mindestens 50 g GFS werden durch PFS ersetzt.

Unsere Linolsäuremenge war so bestimmt, daß sie beide Bedingungen erfüllte. Während die Kalorienverteilung konstant blieb, wurden die Fettbestandteile wie folgt variiert:

(R)	GFS (g)	FM: 43,5	FI: 12,4	PFS (g)	FM: 12,75	FI: 87,4
(W)		34,99	8,6		11,7	61,6
(durchschnittliche Tagesmenge)						

Jede VP bekam also täglich mindestens 50 g PFS, die effektive Zufuhr lag im Durchschnitt noch etwas höher. Das postulierte 2:1 Verhältnis wurde übertroffen, der P/S-Quotient der NKM-Periode von 0,24 (VP_R) und 0,28 (VP_W) und der FM-Periode von 0,3 änderte sich auf 7,3.

Bei gleicher Verteilung der Kalorienprozent auf Fett, KH und Protein wurde die tägliche Gesamtmenge erhöht, um die absteigende Gewichtstendenz aufzuhalten, da Gewichtskonstanz angestrebt war. Anstieg bei R von 2330 auf 2985 Kal/Tag und bei W von 1891 auf 2110 Kal/Tag.

Trotz steigender Kalorienzufuhr (mit dem Ziel der Gewichtskonstanz) sank bei beiden VP das Körpergewicht weiterhin ab. Bei VP_R jedoch nur noch um 0,6% $\hat{=}$ 400 g, bei VP_W um 1,6% $\hat{=}$ 500 g (gemessen am Durchschnittsgewicht F I).

Die Cholesterinaufnahme stieg bei VP_R um 48 mg und bei VP_W um 118 mg täglich, dennoch sank bei beiden VP das Serumcholesterin bemerkenswert ab, und zwar um 35 mg% bei VP_R und 20,5 mg% bei VP_W (von 206 mg% auf 171 mg% bzw. 162 mg% auf 142 mg% durchschnittlich). Vergleicht man die Mittelwerte der jeweils letzten Proben jeder Versuchsperiode, die wegen der zur Stabilisierung der Veränderungen benötigten Zeit von 14 Tagen repräsentativ sind, so ergibt sich eine Senkung von 40 mg% bei VP_R und 22 mg% bei VP_W .

Auch die Triglyceride zeigten eine Erniedrigung im Vergleich zu den FM-Werten. Allerdings liegen sie immer noch über den Ausgangswerten von NKM_1 . Es erfolgt also nur ein relativer Rückgang der in FM erhöhten Triglyceride von 144 mg% bei VP_R (von 244 mg% auf 100 mg%) und 60 mg% bei VP_W (von 136 mg% auf 76 mg%).

Die Schwankungen der Transaminasen, des Hb, der Leukozyten lagen innerhalb des Normbereiches, lediglich bei W fiel ein leicht erhöhter Bilirubinwert auf (1,4).

Bei beiden VP zeigten sich gegen Ende der F I-Periode offene Stellen und Bläschen der Mundschleimhaut (die jedoch in F II spontan ausheilten).

Wesentliche Nebenwirkungen und Unverträglichkeiten waren in der F I-Periode nicht zu verzeichnen.

(Einzelheiten: Tab. 1) 3) 5) 8) 12) 13)

d) Formeldiät II F II

Versuch mit konstanter Zufuhr gesättigter Fette; die 50 g UFS entsprechende Menge KH wird durch UFS ersetzt.

F II unterscheidet sich von den vorhergegangenen Perioden vor allem durch die exzessiv hohe Fettzufuhr. Zum ersten Mal wurde das bisher konstante Verhältnis der einzelnen Nahrungsbestandteile (prot 13, Fett 41, KH 46 Kal%) auf Kosten der KH geändert. (Bisher war nur die Zusammensetzung des Fettes variiert worden, jedoch stammten immer 41 Kal% insgesamt aus Fett). Jetzt liefern die verschiedenen Fettsorten zusammen 70 Kal%, während der KH-Anteil auf 18 Kal% schrumpft. Protein bleibt mit 12 Kal% etwa konstant (s. Tab 1) 4) 5) 9) 12) 13).

Die Gesamtkalorienzufuhr stieg bei W geringfügig, das Körpergewicht, das sich in F I auf 55,5 kg (= 96,6 % des Ausgangsgewichtes) eingependelt hatte, sank dennoch abrupt nach Beginn von F II auf 54,7 kg und in der Mitte von F II auf 54,5 kg, den niedrigsten Wert der ganzen Versuchszeit. Das durchschnittliche Gewicht lag mit 54,7 kg 1,1 % unter dem F I-Gewicht und 4,5% unter dem Ausgangsgewicht. Die Kalorienzufuhr betrug während F II 2160 Kal/Tag.

Bei R war in den ersten zwei Tagen ebenfalls ein Gewichtsabfall von 70,1 kg auf 69,3 kg zu verzeichnen, der durch erhöhte Kalorienzufuhr von durchschnittlich 3340 Kal/Tag abgefangen wurde; das resultierende Durchschnittsgewicht F II entsprach mit 69,6 kg exakt dem Durchschnitt von F I (Durchschnittsgewicht F I = 69,6 kg), so daß während dieser beiden Perioden Gewichtskonstanz als gegeben betrachtet werden kann, wenn die kleineren zwischenzeitlichen Schwankungen vernachlässigt werden.

Die Zufuhr der täglichen Menge des Nahrungscholesterins stieg bei R auf 496 mg, bei W sank sie etwas auf 450 (F I 465) mg.

Serumcholesterin und Triglyceride

Vergleicht man die Durchschnittswerte F I/F II des Serum Cholesterin, so ergibt sich trotz der exzessiven Fettzufuhr und der Erhöhung der Gesamtkalorienzahl bei R nur ein geringfügiges Ansteigen um 5 mg% auf 176 mg%, bei W sogar noch ein weiterer Abfall um 2,5 mg% auf 139,5 mg%.

Blut: Der Prothrombinindex(Quick-Wert) war deutlich erniedrigt.

R: 64% W: 52%

- e) Normalkost München II: NKM₂: Absetzen der PFS
Ansteigen der KH
Reduktion der Fettkalorien

Letzte Versuchsperiode, Umstellung auf Normalkost München

(Feststoffnahrung wie bei NKM₁: Prot 13, Fett 45, KH 42 Kal%)

P/S-Quotient (R) 0,24; (W) 0,44 (Aufklärungseffekt)

War die Umstellung von NKM_1 auf FM-Flüssignahrung schon mit voraussichtlich wenig MW seitens des Magen-Darm-Traktes einhergegangen, so überraschte jetzt das völlige Fehlen jeglicher NW bei der erneuten Umstellung auf normale Feststoffernährung, nach immerhin 9-wöchiger ausschließlicher Ernährung durch LFD und Getränke. Auch hatten sich die VP so sehr an die LFD gewöhnt, daß sie auch eine noch längere LFD-Ernährung hingenommen hätten. Natürlich wurde die ersten zwei Tage nach Beendigung der LFD leichte Nahrung in kleinen Portionen verzehrt, aber danach erfolgte die Umstellung auf eine tägliche Kalorienzufuhr, die der NKM_1 -Menge entsprach, ohne irgendwelche äußeren Symptome.

Bei einer täglichen Kalorienzufuhr von 3200 (R) und 2340 (W), einer Menge, die bei (R) ein Absinken von 140 Kal gegenüber F II und bei (W) einen leichten Anstieg um 180 Kal gegenüber F II bedeutete, normalisierte sich das Körpergewicht in einem kontinuierlichen Ansteigen wieder auf die Ausgangswerte der NKM_1 -Periode, welche es ziemlich genau am letzten Tag der NKM_2 -Periode erreichte.

Ebenso stieg das Cholesterin wieder steil an und erreichte bei beiden VP genau die Werte der FM-Periode, die bei (R) höher und bei (W) niedriger liegen als die NKM_1 -Werte. Bei R ist also ein Überschießen-der Anstieg des Cholesterins festzustellen.

Die Triglyceride, die während F II erheblich angestiegen waren, fielen während NKM_2 wieder ab, blieben aber immer noch weit über den NKM_1 -Werten, so daß auch hier ein überschießender Anstieg zu beobachten ist. Betrachtet man die Durchschnittswerte, so ergibt sich eine Erhöhung von (R) + 171% $\hat{=}$ 123,4 mg% und (W) + 184% $\hat{=}$ 94 mg%, wenn NKM mit (R) 76,6 und (W) 51 mg% Ausgangswerten gleich 100% gesetzt wird.

Der Vergleich der MW der beiden letzten Werte jeder Versuchsperiode ergibt immer noch eine Erhöhung der langsam absinkenden Triglyceride von R: + 152% und W: + 147%, wenn der Durchschnitt von NKM_1 gleich 100% gesetzt wird (s. Diagr. 3).

Blut: Absinken der Leukos von 8300 (F II) bei R auf 3800
6100 W 4200

Anstieg des Hb und des Prothrombinwertes. Der Prothrombinwert erreichte zwar bei W mit 37% am Beginn von NKM₂ den tiefsten Wert, stieg jedoch gegen Ende NKM₂ spontan auf 96% an. Bei R erreichte er den tiefsten Punkt mit 48% gegen Ende NKM₂ und stieg nach Vit K-Gabe (Konaktion) auf 81% an.

Das Fibrinogen, das während NKM₂ nur bei R bestimmt worden war, war von 158 auf 395 gestiegen.

Leberwerte: Leichter Abfall des Bilirubin und GOT/GPT, alle Schwankungen im Bereich der Norm.

f) Kontrollen nach Abschluß des Versuchs

Nach Versuchsende wurden noch zweimal Blutproben der sich jetzt völlig frei ernährenden VP gewonnen. Auch jetzt zeigten die Veränderungen der Werte bei beiden VP gleichlaufende Tendenzen.

K₁: Sieben Wochen nach Ende NKM₂ (W), acht Wochen nach Ende NKM₂ (R)

Auffällig ist ein erneutes Ansteigen der Leukozyten bei beiden VP

(R) von 3800 auf 7900

(W) von 4200 auf 6500

Der Quick-Wert war erneut erniedrigt:

(R) 63%

(W) 67%

K₂: Sieben Monate nach Ende NKM₂ (R, W)

Der Quick-Wert lag jetzt an der unteren Grenze des Normbereichs:

(R) 82%

(W) 75%

Blutlipide: Absinken von Cholesterin und Triglycerid, wobei nur (W) Ausgangswerte erreichte, (R) liegt immer noch über den Werten der NKM₁-Periode.

Leberenzyme und Bilirubin: Schwankungen im Normbereich.

Das Körpergewicht entsprach in K_1 und K_2 dem Normalgewicht der VP, das sie vor Beginn des Versuchs gehabt hatten.

III) Tabellen

Tabelle (5)

Durchschnittliche tägliche Nahrungsaufnahme und Körpergewicht während der einzelnen Versuchsabschnitte.

VP:R	NKM ₁	FM	F I	F II	NKM ₂
Gewicht (kg)	71,5	70	69,6	69,6	70,1
Kalorien	3200	2330	2985	3340	3200
Cholesterin (mg)	1012	418	466	496	1012
Fette gesamt (g)	127,2	90,75	112,2	223	127,2
davon:					
GFS (g)	66,5	43,5	12,4	64	66,5
PFS (g)	15,9	12,75	87,4	95	15,9
UFS (g)	44,8	34,5	12,4	64	44,8
Na (mg)	1222	1993	2466	2324	1222
K (mg)	2910	3381	4341	4602	2910
Ca (mg)	892	2881	3724	3915	892
H ₂ O (ml)	1000	1283	1762	1655	1000
Prot %	14,14	13	13	12	14,14
Fett %	46,03	41	41	70	46,03
KH %	39,84	46	46	18	39,84
P/S-Quotient	0,24	0,3	7,3	1,5	0,24

VP:W

Gewicht	57,4	56,0	55,5	54,7	56
Kalorien	2100	1891	2110	2160	2340
Cholesterin	476	374	465	450	377
Fette gesamt (g)	84,2	74,8	81,9	144,8	97,75
davon					
GFS	44	34,9	8,6	44,6	43,4
PFS	12,6	11,7	61,6	60,6	19,25
UFS	27,6	28,2	11,7	39,6	35,1
Na	1510	1720	1945	1711	1616
K	1810	2720	3060	3980	2220
Ca	611	226	250	246	624
H ₂ O	1000	974,5	1057	1103	1000
Prot %	10,3	13	13	12	11,43
Fett %	40,1	41	41	70	44,5
KH %	49,6	46	46	18	44,29
P/S-Quotient	0,28	0,3	7,3	1,5	0,44

Tabelle 6 Ergebnisse A (Blutlipide) NKM₁-Periode

a) Einzelwerte

VP _R							VP _W						
Tag		-16	-13	-9	-6	-2			-16	-13	-9	-6	-2
Chol (mg%)		189	228	152	165	179			196	185		169	144,5
TG (mg%)		89	88	62	58	87			56	46	44	40,2	40,5

b) Durchschnittswerte

Chol (mg%)	184							180					
TG (mg%)	76,6							51					
TG/Chol-Quot	0,42							0,28					

Tabelle 7 Ergebnisse A (Blutlipide) FM - Periode

a) Einzelwerte

VP _R							VP _W						
Tag	1	6	9	13	16	20		1	6	9	13	16	20
Chol (mg%)	193	201	237	183	210	209		143	177	169	172	152	162
TG (mg%)	85,5	68	85,2	58	200	290		70,5	65	70	48	144	129

b) Durchschnittswerte

Chol (mg%)	206							162,5					
TG (mg%)	131							105					
TG/Chol-Quot	0,63							0,64					

Tabelle 8 Ergebnisse A (Blutlipide) F I - Periode													
a) Einzelwerte													
VP _R							VP _K						
Tag	2	6	9	13	16	20		2	6	9	13	16	20
Chol(mg%)	200	155	172	171	165	164		151	162	145	147	135	134
TG(mg%)	89,4	150	134	124	121	94		59	56,5	154	71	82,5	70,3
b) Durchschnittswerte													
Chol(mg%)	171							142					
TG(mg%)	128							81,5					
TG/Chol-Quot	,74							0,57					

Tabelle 9 Ergebnisse A (Blutlipide) F II - Periode													
a) Einzelwerte													
VP _R							VP _K						
Tag	2	6	9	13	16	20		2	6	9	13	16	20
Chol(mg%)	181	178	164	173	173	182		140	135	130	135	150	146
TG(mg%)	106	171	235	174	243	182		74	154	204	165	158	151
b) Durchschnittswerte													
Chol(mg%)	176							139,5					
TG(mg%)	185							141					
TG/Chol-Quot	1,05							1,01					

Tabelle 10, Ergebnisse A (Blutlipide) NKM ₂ -Periode													
a) Einzelwerte													
VP _R							VP _w						
Tag	1	6	9	13	16	20		1	6	9	13	16	20
Chol (mg%)	165	196		228		248		149	154		169		177
TG (mg%)	220	226		246		139		165	166		120		132
b) Durchschnittswerte													
Chol (mg%)	209							162					
TG (mg%)	208							145					
TG/Chol-Quot.	0,99							0,89					

Tabelle 11, Ergebnisse A (Blutlipide) Nachkontrollen													
a) Einzelwerte													
VP _R							VP _w						
Tag	K ₁	K ₂						K ₁	K ₂				
Chol (mg%)		213							168				
TG (mg%)		168							61				
b) Durchschnittswerte													
Chol (mg%)													
TG (mg%)													
TG/Chol-Quot.	0,79							0,36					

K₁: 7 Wochen nach NKM₂-Ende (W) K₂ : 7 Monate nach Ende NKM₂ (R u. W)
 8 Wochen nach NKM₂-Ende (R)

Tabelle 12, Ergebnisse B (Übrige Parameter)

Phase	FM		F I			F II			NKM ₂		K ₁	K ₂	Normalwert
	1	20	9	16		2	16	20	6	20			
Pers.- Tag													
Na	134		140					135		141	144	140	135-144 mmol/l
K	4,0		4,15					4,2		3,9	3,9	4,35	3,8-5,0 mmol/l
Ca	10,2												9,7-10,4 mg%
GOT	8,4	6,9				12,5		11,1		6,9	5,5	7	-16 IE
GPT		8,4				15,4		13,9		6,9	5,5	3	-16 IE
Fib'gen							158			395	125		440±150
Bili(g) dir.		0,42				0,5		0,9		0,7	0,8	0,9	- 1,0 mg%
Hb	15,3	15,8				15,5		14,4		15,1	15,8		14,5 g%
Leuko	4800	5300				5600		8300		3800	7900		5-8000/mm

Tabelle 12_b Ergebnisse B (Übrige Parameter)

VPR

	FM		F I		F II			NKM ₂		K ₁	K ₂	Normal- werte
	1	20	9	16	2	16	20	6	20			
Vers.- Tag												
P.I. (Quick)							64%	53%	48%	63%	82%	75-100%
Elpho: GE	6,76						7,1			7,0	6,9	6,5-8,0g%
Alb	63						65			72	64	50%
α_1	3						4			4	3	2-6%
α_2	7						7			5	8	6-10%
β	13						11			9	13	10-14%
γ	14						13			10	11	15-22%
γ -abs	0,95						0,93			0,7	0,75	0,65-1,5g%
HrntN	17,5	18			19		16		16	15	13,5	- 20mg%
Kreat.	1,1	0,9			0,7		0,9		0,75	0,9	0,8	0,6-1,3 $\frac{mg}{dl}$
Hrnsr.		4,0	3,75				4,0		5,35	5,25		♂-6,6 mg% ♀-6,1
Alk. Phosp.	36	37,2			28		30			26	36	30-35 I.E.

Anmerkung: K₁ = 8 Wochen nach Ende NKM₂, K₂ = 7 Monate nach Ende NKM₂

Tabelle 13_a Ergebnisse B (übrige Parameter)

AP											
Vers.- tag	FM		F I		F II		NKM2		K1	K2	Normal- werte; s. lab. 12 _a
	1	20	9	16	2	16	20	6	20	6	20
Na	137		140						144		138
K	4,1		4,85						4,0		4,3
Ca	10,4										
GOT	6,9	8,4	6,9	15,4					8,4	9,7	11
GPT		8,4		8,4					9,7	6,9	6
Fib'gen						250				250	
Bili(G) dir.	0,6	1,16	1,6	1,1			1,2		0,7	1,1	1,2
		0,37	0,37	0,31			0,2			0,3	0,37
Hb	14,2	15,4		13,4			14,1		13,5	15,1	15,3
Leuko	8000	5100		5700			6100		4200	6500	5400

Tabelle 13_b Ergebnisse B (Übrige Parameter)

VPW

Vers.- Tag	FM		F I		F II			NKM ₂		K ₁	K ₂	Normal- werte s. Tab. 12 _b
	1	20	9	16	2	16	20	6	20	6	20	
P. I.				49%			52%	37%	96%	67%	75%	
Elpho: GE	7,28						7,75			8,05	7,5	
Alb	62						66			62	60,5	
α_1	3						2			3	3	
α_2	7,5						6			6	7	
β	9,5						8			10	10	
γ	18						18			19	19	
γ -abs	1,31						1,4				1,43	
Hrnt.N	15,0	23					21		13,5	14	15	
Kreat.	1,15	1,05					1,0		0,75	1,0	0,9	
Hrnsr.		3,2	3,15	2,5			4,25		4,35	5,0		
Alk. phosph.	32	32,6	28	34			26		32	28	45	

Anmerkung: K₁ = 7 Wo.nach Ende NKM₂ K₂ = 7 Mo.nach Ende NKM₂

D) DISKUSSION

I) Unspezifische Effekte der LFD

Es werden einige Veränderungen besprochen, die mit der Umstellung auf LFD eintraten, und unabhängig von der Zusammensetzung während der ganzen Versuchsdauer zu beobachten waren, bis zum Spontanrückgang bei NKM₂.

Auf die lediglich geringen subjektiven Nebenwirkungen in Form von Völlegefühl und Appetitlosigkeit während der ersten Tage der LFD-Zufuhr sei nochmal kurz hingewiesen. Zu berücksichtigen ist, daß die VF aufgrund ihres Interesses an der Versuch stark positiv motiviert waren, den Verzicht auf normale Nahrung zu ertragen.

Auffällig war der Gewichtsverlust, der auch in anderen LFD-Versuchen beobachtet wurde. Wenn auch der Gewichtsverlust der letzten beiden Tage nach Beginn der LFD auf die infolge Appetitlosigkeit verminderte Kalorienzufuhr und den geringeren Kaloriengehalt der Formelnähr zurückführbar ist bleibt unklar, weshalb das Körpergewicht in der Folge trotz steigender Kalorienzufuhr und zunehmender Natrium- und Kalium-Aufnahme unter dem Normalgewicht blieb. Die Gründe mögen in dem veränderten Wasserhaushalt, anderen Resorptionsbedingungen liegen, oder auch darin, daß das Ausgangsgewicht auf Luxuskonsumtion beruhte, während jetzt nur die wirklich notwendigen Kalorien zugeführt wurden.

Bei W zeigte sich ein Anstieg des Bilirubin (von 0,8 auf 1,16 mg%) beim Übergang auf Flüssignahrung, während R erst auf die extrem fettreiche F II-Bilrt mit Bilirubinanstieg reagierte (FM: 0,42; F I: 0,3; F II: 0,2 mg%). Da die Fettresorption unlimitiert ist (27), könnte dies als Zeichen einer beginnenden Leberüberlastung durch "Überschwemmung" mit Fetten zu werten sein.

Die Triglyceride stiegen kontinuierlich während der LFD-Zufuhr an. Zwar bringt der Übergang von FM auf F I (Ersatz von SFS durch PFS) ein Absinken mit sich, doch liegen die Triglycerid-Werte in F II

immer noch weit über den Ausgangswerten. In F II (Ersatz der KH durch PFS bei konstanten GFS) erreichen die Werte das Dreifache der Ausgangswerte! Erst unter Normalkost fallen die Triglyceride wieder ab, um bei W sieben Monate nach Versuchsende (K_2) wieder die Ausgangswerte zu erreichen. Bei R, dessen Triglycerid-Spiegel schon während des Versuchs auffällig hohe Spitzenwerte und starke Schwankungen aufwies, liegen sie in K_2 immer noch um 250% über dem Ausgangswert.

Der Verlauf des Serumcholesterinspiegels zeigte geringere Schwankungen, aber gleichlaufende Tendenz. Dieser "Overshoot" der Blutlipide wird auch von anderen Untersuchern berichtet (1) (7). Sogar ein Jahr nach Beendigung einer diätinduzierten Senkung sollen nach (7) die Cholesterinwerte noch über den Ausgangswerten liegen. Da das Nahrungscholesterin bei W etwa gleich blieb, bei R, der den stärksten überschießenden Anstieg zu verzeichnen hatte, sogar auf fast ein Drittel sank (von durchschnittlich 1012 mg tgl. in NKM_1 auf 418 mg in FM, 466 in F I, 496 in F II), fällt das Nahrungscholesterin als Ursache weg.

II) Spezifische Effekte der LFD

a) Allgemeine Linolsäureeffekte

Der Versuch hat gezeigt, daß die Wirkung der Linolsäure auf die Blutlipide nicht unabhängig von der Zusammensetzung der restlichen Nahrung ist, sondern sowohl von der Darreichungsform der Nahrung wie insbesondere vom KH-Anteil abhängig ist. Daraus folgt, daß man nicht einfach eine Menge von 50 g Linolsäure pro Tag oder eine 2:1 Relation PFS/GFS als optimal zur Lipid-Senkung annehmen darf. Diese Aussagen als Ergebnisse früherer Versuche gelten offenbar nur bei konstanter KH-Zufuhr, vor allem bei der Betrachtung der Triglyceride.

Wegen dieser unterschiedlichen Wirkung der Linolsäure möchte ich die Ergebnisse bei konstanter KH-Zufuhr (F I) und konstanter GFS-Zufuhr (F II) gesondert besprechen und von den allgemeinen Wirkungen der Linolsäurezufuhr abgrenzen. Einige Effekte der Linolsäure-Zufuhr waren unabhängig von der Veränderung der Nahrungszusammensetzung während F I und F II gleichermaßen zu beobachten.

Mit der Einschränkung, die oben gemacht wurde, läßt sich die cholesterinsenkende Wirkung der Linolsäure in beiden Versuchsperioden beobachten. In beiden Versuchsperioden wurde das Serumcholesterin wirksam gesenkt auf Werte, die sowohl unter den Werten von FM wie NKM lagen. Betrachtet man jeweils die Durchschnittswerte, so ergibt sich eine Senkung gegenüber NKM um 18 mg% = 17,3% in F I bei (R) und 38 mg% = 21% bei (W).

Vergleicht man die letzten Werte jeder Versuchsperiode, so ergibt sich eine Senkung von 45 mg% bei (R) und 22 mg% bei (W) beim Vergleich von FM mit F I. Beim Vergleich von FM mit F II, während welcher aufgrund der verminderten KH ein leichter Anstieg erfolgte, bleibt immer noch eine Senkung von 32 mg% (R) und 9 mg% (W) übrig (S. Diagramme 2/3).

Neben der eindeutig cholesterinsenkenden Wirkung der Linolsäure zeigten sich noch deutliche Wirkungen auf andere Blutbestandteile. Am auffälligsten war das starke Absinken des Quick-Wertes (bei normalem Fibrinogengehalt).

Bei beiden VP sank der Quick-Wert in der Versuchszeit bis auf 37% (W) und 48% (R). Interessanterweise erholte sich der stärker abgesunkene Quick bei W schneller und spontan in NKM, während bei R Vitamin K-Gabe nötig war (Konaktion). Danach sank er bei beiden VP wieder ab und scheint sich jetzt (7 Monate nach Versuchsende) endgültig stabilisiert zu haben (W 75%, R 81%).

Der in der Literatur (LV-S) erwähnte Effekt der Linolsäure auf das Blutgerinnungssystem im Sinne einer Verlängerung der Gerinnungszeit, Förderung der Fibrinolyse findet hier seine Bestätigung. Auch hierin verhalten sich die GFS antagonistisch.

Nach (18/S. 175) liegt "die Wirkung der essentiellen Fettsäuren in der Wirkung der Prostaglandine". Da die Prostaglandine die Plättchenaggregation hemmen, wäre vielleicht über diesen Zusammenhang eine Erklärung zu suchen.

Da andererseits bei R nach Vitamin K-Gabe der P.I. sich normalisierte, könnte auch eine Beeinflussung des Stoffwechsels der fettlöslichen Vitamine vorgelegen haben, obwohl natürlich nicht bewiesen ist, daß sich der P.I. ohne Vitamin K nicht gebessert hätte.

b) Linolsäurewirkung in F I: Konstante KH, GFS durch PFS zum großen Teil ersetzt

In der F I-Periode sollte der Effekt der Linolsäure auf die Blutlipide bei konstanter KH-Zufuhr getestet werden. Die GFS wurden auf etwa ein Viertel der FM-Menge (entsprechend einem Fünftel der NKM-Menge) gesenkt und durch PFS ersetzt.

Diese Versuchsanordnung ergab die deutlichste Senkung des Cholesterin, das unter die Ausgangswerte um 17% (R) und 21% (W) sank, wenn NKM als Ausgangswert gilt (Durchschnittswerte) (s. oben und Diagramme 2/3). Auch die Triglyceride fielen unter die Werte der vorhergehenden FM-Periode ab, blieben aber über den NKM-Werten.

c) Linolsäurewirkung in F II: Konstante GFS, starke KH-Reduktion, Zufuhr von 70 Kal% Fett

Die auffälligsten Ergebnisse zeigte das Absetzen der KH (bzw. Reduktion von 46 auf 18 Kal%) bei entsprechender Erhöhung der GFS-Zufuhr und konstanter Linolsäurezufuhr von mindestens 50 g/Tag/VP.

Unterschiedliche Utilisation der KH- und Fett-Kalorien:

Trotz Anstieg der Gesamtkalorienzufuhr auf Werte, die sowohl über den Werten der vorhergegangenen Periode wie über den NKM-Ausgangswerten lagen, sank dennoch bei W das Körpergewicht weiter ab auf den tiefsten Wert der ganzen Versuchszeit (54,7 kg, 95,5% des Ausgangsgewichtes). Bei R blieb das Gewicht konstant. Dies bestätigt die Erkenntnis (LV-27), daß reine Fetternährung keine Gewichtszunahme mit sich bringt. Speicherung soll nur bei einer Ernährung erfolgen, die hohe Anteile Fett und KH enthält, während Fett allein vor allem thermodynamische Wirkung zeigt.

Das zweite Ergebnis dieser hohen Fetternährung war ein sehr starkes Ansteigen der Triglyceride. Die F II-Werte der Triglyceride sind die zweithöchsten des ganzen Versuchs, unterschritten davon, da Durchschnittswerte der F II-Werte letzten Werte jeder Periode verglichen werden.

Während der Linolsäurearmen, folgenden KKM-Periode sinken die Triglyceride spontan langsam aber stetig wieder ab! Hieraus folgt:

- 1) daß der Entzug der KH den Linolsäureeffekt überlagert und
- 2) daß die meist angegebene Korrelation zwischen dem Verhalten des Cholesterin und der Triglyceride bei Diätmanipulation nur bei konstanten KH gilt. Zufuhr von GFS, Entzug der KH und Erhöhung der Gesamtkalorienzahl scheinen also ein Ansteigen der Triglyceride zu bewirken, während das Cholesterin primär und am stärksten durch den Linolsäuregehalt der Nahrung zu beeinflussen ist.

Nach Boer/Vergroesen (1) kann die optimale Senkung der Blutlipide sowohl bei einer Ernährung mit 70 Kal% Linolsäure wie mit 50 g Linolsäure/Tag und willkürlicher GFS-Zufuhr erreicht werden, während frühere Untersuchungen (2) postulieren, daß 1 g GFS den Effekt von 1 g GFS aufheben würden.

Vielleicht kann man die Erklärung darin sehen, daß durch verminderte KH-Zufuhr der Insulinspiegel absinkt. Sowohl Insulin als auch die KH selbst bewirken eine beschleunigte Einschleusung der Triglyceride ins Gewebe, so daß das Fehlen der KH und des Insulins für die Erhöhung der Blut-Triglyceride verantwortlich wären.

E) Zusammenfassung der Ergebnisse

- 1) Der LFU-Versuch hat gezeigt, daß die Senkung des Serumcholesterin in der eingangs postulierten Größenordnung von rund 20 mg% ($\pm$ 10 mg%) durch eine Linolsäurezufuhr von mindestens 50 g pro Tag gewährleistet ist. Die Gesamtkalorienaufnahme, das Verhältnis KH zu Fett und die absolute GFS-Zufuhr scheinen das Serumcholesterin nur in wesentlich geringerem Ausmaß zu beeinflussen. Eine geringe Erhöhung des Cholesterinspiegels war jedoch trotz Anwesenheit von Linolsäure bei Ersatz der KH durch GFS zu bemerken.

2) Die Umstellung auf LFD bewirkte trotz gleicher Zusammensetzung wie die NKM-Festkost eine Erhöhung des Cholesterin wie der Triglyceride.

3) Der Serumspiegel der Triglyceride stieg kontinuierlich während des ganzen Versuches auf das Drei- bis Vierfache der Ausgangswerte. Der stärkste Anstieg war in der 70-Fett-Kal%-Periode (F II) zu verzeichnen.

4) Die oft behauptete Korrelation zwischen Cholesterin und Triglycerid-Spiegel ließ sich insoweit feststellen, als a) die VP mit dem niedrigeren Cholesterin auch niedrigere Triglyceride aufwiesen und b) die Schwankungstendenzen bei den Triglyceriden dieselben waren. Die Triglyceride schaukelten sich jedoch bei jeder Veränderung in der Gesamtbilanz in die Höhe, was im Triglycerid/Cholesterin-Quotient deutlich zum Ausdruck kommt. Deutliche, übereinstimmende Senkung von Triglycerid und Cholesterin war nur in F I zu sehen (konstante KH).

5) Es zeigte sich, daß LFD bezüglich des Körpergewichtes nicht als vollwertig anzusehen ist. Wie auch in anderen Versuchen beschrieben, sank das Körpergewicht ziemlich unabhängig von der Kalorienzufuhr bei beiden VP um rund 2% des Normalgewichtes. Die Leistungsfähigkeit war jedoch nicht vermindert.

6) Die Formeldiät hatte deutliche Wirkungen auf die Prothrombinzeit (Absinken des Quick-Wertes unter 50%).

7) Eine postulierte Einpegelungszeit von 14 Tagen kann beim Cholesterin als bewiesen gelten. Nach drei Wochen war keine Verstärkung oder Abschwächung der Diätwirkung mehr feststellbar.

Für die Triglyceride läßt sich die Einpegelungszeit wegen deren starken Spontanschwankungen nicht sicher angeben. Immerhin sind diätinduzierbare Veränderungen nach 14 Tagen möglich.

8) Sowohl bei den Triglyceriden wie beim Cholesterin zeigte sich, daß die Serumkonzentrationen nach Versuchsende wesentlich höher lagen als die Ausgangswerte. Dieser überschießende Anstieg nach Absetzen der cholesterinsenkenden Diät wird auch in anderen Arbeiten erwähnt. Bei der Kontrolle in 7-monatigem Abstand fand sich bei beiden VP ein Spontanrückgang, jedoch nur bei einer VP wurde das Ausgangsniveau erreicht.

9) Auch in unserem Versuch konnte das Cholesterin nicht unter 100 mgp gesenkt werden. Dieser Wert, der auch in anderen Arbeiten als das Minimum angegeben wird, scheint demnach die unterste Grenze einer diätinduzierbaren Senkung zu sein.

10) Die geringe Bedeutung des Nahrungscholesterins wurde deutlich. Trotz Verminderung des Nahrungscholesterins um 60% bei R, stieg das Serumcholesterin um 12% beim Übergang von NKM auf FM an.

F) LITERATURVERZEICHNIS

1. Vergroesen, A.J., J. de Boer: Quantitative und qualitative Effekte mehrfach ungesättigter und anderer Fettsäuren in der menschlichen Diät. Wiss. Veröffentl. der DGE, 22, 46. Steinkopff, Darmstadt 1970
2. Keys, A.: Blood lipids in man - a brief review. J. Amer. Diet. Ass. 51 (1967), 508.
3. Gordon, T., W.B. Kannel: Premature mortality from coronary heart disease. J. Amer. Med. Ass. 215 (1971), 1617.
4. Rapoport, S.M.: Medizinische Biochemie. 5. Aufl. (1969), VEB Verlag Volk und Gesundheit, Berlin.
5. Ganong, W.F.: Medizinische Physiologie. Bearbeitet von W. Auerswald. Springer Verlag, Berlin, 1971.
6. Wolfram, G.: Ernährung, Serumlipide und Arteriosklerose. Medizin und Ernährung, Jg. 12 (1971) Heft 9, S. 201-202.
7. Dalderup, L.M., R. Doornboos, C. den Hartog, W.B. van Haard, J.E. de Vries, G.H.M. Keller: A practical method for decreasing the serum cholesterol level in man. Amer. J. clin. nutr. 22 (1969), 1521.
8. Hegsted, D.M., R.B. MacGandy, M.L. Myers, F.J. Stare: Quantitative effects of dietary fat on serum cholesterol in man. Amer. J. clin. Nutr. 17 (1965), 281.
9. Spain, D., V. Bradess, Ch. Mohr: Coronary Atherosclerosis as a Cause of Unexpected and Unexplained Death. JAMA, Sept. 24 (1960), 384-388.
10. Zukel, M.C.: Fat controlled diets. Amer. J. clin. Nutr. Vol. 16 (1965), 270-276.
11. Veröffentl. d. dt. Ges. f. Ernährung: Arteriosklerose und Ernährung. 2. Symposion 1958/Darmstadt 1959, Steinkopff-Verlag.
12. Schettler, G.: Innere Medizin, Bd. I, Thieme Verlag, Stuttgart (1970), 2. Aufl., S. 207 ff.
13. Schettler, G.: Arteriosklerose. Thieme Verlag, Stuttgart, 1971.

14. Brest, A.: Coronary heart disease. Vol. I, Nr. II, Cardiovascular Clinics, Davis Comp., 1969, Philadelphia.
15. Krasno, L.R., G.J. Kidera: Clofibrate in Coronary Heart Disease. JAMA, Feb 14, 1972, Vol. 219, No. 7, p. 845-851.
16. Groom, A.: Cardiovascular Observations on Tarahumara Runners. American Heart Journal, March 1971, Vol. 81, p. 304-314.
17. Davis, D.F.: Milk Protein and other Food Antigens in Atheroma and Coronary Heart Disease. Amer. Heart Journal, March 71, Vol. 71, p. 289/290.
18. Schettler, G.: Fettstoffwechselstörungen, Thieme Verlag, Stuttgart, 1971.
19. Wolfram, G.: Einfluß von Formeldiät mit extremen Nährstoffrelationen auf Serumlipide und andere Stoffwechselgrößen. München 1972, Poliklinik der Universität.
20. Zöllner, N., Eberhagen: Labormethoden zur Bestimmung der Lipide des Blutes.
21. Koven: Experimental-Diät (Symposion über Diabetes-Diät, Bremen) Diagnostik, 4, 1972, S. 9 u. 12.

Lebenslauf

Geboren am 16.7.44 in Detmold als Sohn des jetzigen Oberstlandesgerichtsrates Bruno Ritter, und seiner Ehefrau Helga, geb. Rademacher, wuchs ich in München mit zwei jüngeren Geschwistern auf. Von 1950 bis 1954 besuchte ich die Volksschule, 1964 Abitur am humanistischen Ludwigs-Maximilians-Gymnasium. Nach zwei Jahren Wehrdienst bei der Sanitätstruppe der Gebirgsjäger begann ich im Oktober 1966 das Medizinstudium in München, das ich im August 1973 mit dem Staatsexamen abschloß.

Während und nach dem Medizinstudium ausgedehnte Reisen durch Nord- und Westafrika im Hinblick auf geplante spätere Tätigkeit im Entwicklungsdienst. Seit Sommer 1974 Zweitstudium in Ethnologie. Juni 1974 bis Juli 1975 Medizinalassistentenzeit. Seit September 1975 bin ich als Assistenzarzt am Institut für Infektions- und Tropenmedizin der Universität München tätig.

